



TITLE:

Shape fluctuation and deformation of biological soft interfaces(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ito, Hiroaki

CITATION:

Ito, Hiroaki. Shape fluctuation and deformation of biological soft interfaces. 京都大学, 2016, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19473>

RIGHT:

(続紙 1)

京都大学	博 士 (理 学)	氏名	伊藤弘明
論文題目	Shape fluctuation and deformation of biological soft interfaces (生体ソフト界面の形状ゆらぎと変形)		
(論文内容の要旨)			
<p>細胞の内外は細胞膜と細胞骨格から成る界面で隔てられている。この生体界面は膨大な数と種類の脂質分子とタンパク質の相互作用により保持されるソフトマターであり、さらにATP消費を伴う自発的な力生成が生じるために、自発的な形状ゆらぎや大変形を顕著に示す。細胞における形状ゆらぎや変形は細胞運動や細胞分裂、胚の発生といった高次の生体機能に積極的に応用されており、物理学、生物学、医学等の広範な学問分野の研究対象となってきた一方で、構成要素である生体高分子やそれらの階層的秩序の時空間構造の複雑さのために、背後にある物理的機構や性質の理解は困難かつ不十分であった。この問題に対し伊藤氏は、生体分子とその高次構造から現れる現象を物質科学の観点から捉えることを通じて、生体界面系の物理構造の理解を追求する、という立場をとっている。現状の物理学的理解を超えている生命現象へのアプローチとして、とりわけ実験的例証に重きを置いている。本学位論文では、幾何学構造、粘弾性、力生成等の特徴を持った細胞骨格と細胞膜・脂質膜の協同的振る舞いに焦点を当て、細胞系と試験管内再構成系の両方を用いた実験的研究が報告されている。以上の背景の詳細が第1部で与えられている。</p> <p>第2部では、パッシブな形状ゆらぎと変形を示す典型的な生体界面系として、赤血球細胞を対象とした実験結果を述べる。ここでは内毒素と呼ばれる添加物が赤血球に作用した際の形状ゆらぎと変形の定量化を通じて、物理機構の理解を試みている。ゆらぎのスペクトル解析 (flicker spectroscopy) により内毒素の作用で細胞膜の曲げ弾性が小さくなると同時に、細胞骨格と細胞膜の結合が強くなることを明らかにし、その帰結として細胞形状はウニ状へと変化することを説明した。また、実験系はマイクロ流体デバイスと光トラップを組み合わせて構築されており、単純なアンサンブル測定ではなく、個々の細胞の変化を測定しその相関係数を用いて議論している点において、個性のある細胞の物質的特性を理解する上で非常に有用な知見を与えている。</p> <p>第3部では、細胞のアクティブな形状ゆらぎと変形について、新規な試験管内再構成系を用いた実験を展開する。パッシブな系との対比として、ここでは界面直下で自発的な力生成が生じる点が系の本質的特徴である。細胞において、界面変形の駆動力を生む物質は、アクチンとミオシンのタンパク質複合体 (アクトミオシン) である。本実験ではアクトミオシンと脂質一重膜界面を静電相互作用で結合することで、アクトミオシンに駆動される人工生体界面を初めて構築した。この新奇な再構成系を用いてアクトミオシンがアスター状、殻状の自発的構造形成を起こし、それぞれ非周期振動、皺成長という異なる界面変形モードを引き起こすことを実証した。さらに解析から、非周期振動ではある時間での変位量の確率密度分布が非ガウス性を持つことを示し、その時間スケールの議論からミオシンの力生成の時間相関に対応することを示唆している。また、殻状構造の弾性と収縮性が界面による幾何学構造と結びつくことで皺形成の非自明な界面曲率依存性が現れることを示した。</p>			

(続紙 2)

第4部では、第3部で構築した脂質一重膜液滴系をより現実の細胞に近い脂質二重膜系へと転換する界面透過法という実験手法に関して報告している。具体的には、液滴の界面透過の動力学を実験と数理モデルの両面から調査し、透過の動力学に内在する見かけのスケーリング則と液滴サイズ依存性の存在を示すとともに、その物理機構を明らかにした。最後に、見出されたサイズ依存性を動力的フィルタとして応用する遠心型デバイスの作製を紹介し、脂質組成や内包物質を制御しつつ単分散な脂質二重膜小胞を大量作製する手法を例示している。

最後に第5部において、以上の研究の総括と今後の展望が議論されている。

(論文審査の結果の要旨)

本論文では、細胞や細胞を模して再構成した液滴などを実験対象として、細胞膜の熱ゆらぎや変形といった時系列変化に着目し、その統計的な性質や形状自体から構成要素の物性や動力的な性質を見出す手法を適用して測定を行っている。第1部では、そのような測定の基礎となる事項について適切にまとめている。

第2部では、赤血球に対して毒素とその治療薬を与えた場合に起こる、赤血球の膜の変化を膜ゆらぎの解析から測定している。毒素や薬の作用について、細胞膜の曲げ弾性だけでなく、ずりに関する弾性も考慮して解析することで、その変化を見出せる可能性を示した点が新しい。また、測定値のばらつきが大きくでる細胞の測定に対して、一細胞毎に物性変化を比較した実験方法は良く工夫されたアプローチであると言える。

第3部では、細胞のアクティブな形状ゆらぎと変形について、新規な試験管内再構成系を用いた実験を示し、界面直下での自発的な力生成がどのような界面現象を引き起こすかを初めて明らかにした。本実験ではアクトミオシンと脂質一重膜界面を静電相互作用で結合することで、アクトミオシンに駆動される人工生体界面を初めて構築しており、新奇な再構成系となっている。さらにこの系を解析することで、殻状の自発的構造形成や、非周期振動、皺成長などが持つ統計的な性質を明らかにした点にも、物理学的な意義がある。例えば、非周期振動ではある時間での変位量の確率密度分布が非ガウス性を持つことを示し、その時間スケールの議論からミオシンの力生成の時間相関に対応することを議論している。また、殻状構造の弾性と収縮性が界面による幾何学構造と結びつくことで皺形成の非自明な界面曲率依存性が現れることを示した点などが新規な知見となっている。

第4部では、上記脂質一重膜液滴系をより現実の細胞に近い脂質二重膜系へと転換する界面透過法という実験手法に関して、その物理機構を明らかにした。界面張力と接着力のバランスによって透過のダイナミクスが変わる事に着目しており、従来の自由エネルギーのみの議論だけでは解析し難い系に潜むメカニズムを明らかにした点に特徴がある。

主論文は134ページにわたって丁寧に書かれており、研究背景、実験結果や理論モデル、今後の展望が明確に記載されている。その内容もソフト界面が見せる平衡・非平衡の界面現象について新しい知見を与えるものと判断する。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成27年12月25日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 2016年 3月 23日以降